

009876748

WPI Acc No: 1994-156662/*199419*

XRAM Acc No: C94-071880

Low degree of substitution of hydroxy propyl cellulose - by reacting cellulose with an alcohol, water and glucose.

Patent Assignee: DAICEL CHEM IND LTD (DAIL)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 6100601	A	19940412	JP 92249891	A	19920918	199419 B
JP 3059004	B2	20000704	JP 92249891	A	19920918	200036

Priority Applications (No Type Date): JP 92249891 A 19920918

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 6100601	A		6	C08B-011/00	
JP 3059004	B2		6	C08B-011/00	Previous Publ. patent JP 6100601

Abstract (Basic): JP 6100601 A

Hydroxypropyl cellulose with a low degree of substn. and high solubility in aq. alkali soln. has a degree of hydroxy propyl substn.

(0.2-0.9) and viscosity of 2 wt. % in aq. 8 wt. % sodium hydroxide soln. at least 1000 centipoise.

Prepn. is carried out by making cellulose react with 10-20 wt. % times of a mixed medium consisting of 85-92 wt. % of tert-butyl alcohol, a residual amt. of water and 0.8-1.5 mol. anhydrous glucose

unit of cellulose of alkali. Alkali cellulose forms and reacts with 1.1-5.0 mol. anhydrous glucose unit of the cellulose of propylene oxide

at 50-70 deg.C for 2--5 hrs.

USE/ADVANTAGE - The low degree of substn. hydroxy-propyl cellulose

can be used for coating tablets, because it has good solubility in alkali solvent in forming coating films and shows good degradation in

tablet form.

In an example, the cellulose is wood pulp, linter etc. used after

breaking by hammer mill etc.

Dwg.0/0

Title Terms: LOW; DEGREE; SUBSTITUTE; HYDROXY; PROPYL; CELLULOSE; REACT; CELLULOSE; ALCOHOL; WATER; GLUCOSE

Derwent Class: All; A96; B07

International Patent Class (Main): C08B-011/00

International Patent Class (Additional): A61K-009/36; A61K-047/38; C08B-011/08

File Segment: CPI

? S PN=JP 54011226

S7

1 PN=JP 54011226

? T/5

7/5/1

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-100601

(43)公開日 平成 6 年(1994) 4 月12日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 B 11/00		7329-4C		
A 6 1 K 9/36		7329-4C		
47/38	D	7433-4C		
C 0 8 B 11/08		7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平4-249891

(22)出願日 平成 4 年(1992) 9 月18日

(71)出願人 000002901

ダイセル化学工業株式会社

大阪府堺市鉄砲町 1 番地

(72)発明者 大橋 伸年

姫路市広畑区東新町 1-38-1

(72)発明者 清瀬 篤信

姫路市網干区新在家940

(74)代理人 弁理士 古谷 馨 (外 3 名)

(54)【発明の名称】 アルカリ水溶液に対する溶解性の高い低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びその製造法

(57)【要約】

【構成】 ヒドロキシプロピル置換度が 0.2~0.9 の範囲にあり、8重量%の水酸化ナトリウム水溶液の2重量%濃度の20℃における粘度が1000センチポイズ以上である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース。この低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、第3級ブチルアルコール85~92重量%と残部の水とからなる混合媒体の特定量と特定量のアルカリとを、セルロースに反応しアルカリセルロースとした後、これに特定量のプロピレンオキシドを特定の条件下で反応させることにより製造する。

【効果】 アルカリ水溶液に対する溶解性が高く、水への溶解性が低いため特に錠剤のコーティングに有効で、且つ錠剤の崩壊性も保持する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒドロキシプロピル置換度が 0.2~0.9 の範囲にあり、8重量%水酸化ナトリウム水溶液中2重量%濃度の溶液の25℃における粘度が1000センチポイズ以上であるアルカリ水溶液に対する溶解性の高い低置換度ヒドロキシプロピルセルロース。

【請求項2】 第3級ブチルアルコール85~92重量%と残部の水とからなる混合媒体をセルロース重量に対して10~20重量倍と、セルロースの無水グルコース単位あたり 0.8~1.5 モルのアルカリとを、セルロースに反応させてアルカリセルロースとした後、これにセルロースの無水グルコース単位当たり1.1から5.0モルのプロピレンオキシドを50~70℃で2~5時間反応させることを特徴とする請求項1記載の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、アルカリ水溶液に極めて良く溶け、その水溶液の透明性が優れ、かつフィルム、塗膜を容易に形成しうる低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術及びその課題】セルロースエーテルの検討は、過去の研究をたどれば数限りなくある。特にヒドロキシアルキルセルロースに関する製造法は、それらの誘導体が種々の用途に極めて有用であるため、膨大な数の提案がなされている。

【0003】ヒドロキシプロピルセルロース（以下HPCと略記する）もその例外ではなく、製造法に関しては多数の提案がなされている。一般にセルロースエーテルは、水溶性で、水溶液の増粘効果、保護コロイド効果を生むために用いられているが、このHPCは水溶性であるだけでなく有機溶媒に可溶で、フィルム形成能に優れているため、錠剤のコーティング等に用いられてきた。しかし、従来のHPCは、有機溶剤に可溶とするため、そのヒドロキシプロピル置換度が3以上、好ましくは3.5以上なければならず、当然、製造法に関する提案もこれらの置換度を有するHPCについてのものであった。

【0004】ところが、近年になって有機溶剤及び水に不溶なHPCが、錠剤のコーティングに適していることや、錠剤の崩壊性に優れていることが見出され、その用途に低置換度HPCを利用する提案がなされている。しかし、低置換度HPCの製造法に関しては、特公昭57-59857号に記載されているだけである。その内容は、置換度が0.05から0.40で、かつ20℃における水可溶部分が10重量%以下、20℃における8%水酸化ナトリウム水溶液可溶部分が90重量%以上、8%水酸化ナトリウム水溶液の2重量%濃度の20℃における粘度が5から500センチポイズであるHPCに関するものである。たしかに、この公報に示されている低置換度HPCは錠剤の崩壊性

には優れているが、塗膜形成時の溶媒への溶解性が悪いため塗膜強度が出ないこと、また、単独使用では塗膜の均一性が出ないため、その使用時には高置換度のHPCと併用するなどの手段が取られていた。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、これらの問題を解決すべく鋭意検討した結果、低置換度HPCの製造時に反応触媒として用いるアルカリの濃度を調整し、また、反応溶媒として第3級ブチルアルコールをセルロースに対して特定の割合となるように使用することにより、塗膜形成時のアルカリ溶媒への溶解性に優れ、かつ良好な錠剤の崩壊性をも有する低置換度HPCが得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち本発明は、ヒドロキシプロピル置換度が 0.2~0.9 の範囲にあり、8重量%水酸化ナトリウム水溶液中2重量%濃度の溶液の25℃における粘度が1000センチポイズ以上であるアルカリ水溶液に対する溶解性の高い低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、並びに第3級ブチルアルコール85~92重量%と残部の水とからなる混合媒体をセルロース重量に対して10~20重量倍と、セルロースの無水グルコース単位あたり 0.8~1.5 モルのアルカリとを、セルロースに反応させてアルカリセルロースとした後、これにセルロースの無水グルコース単位当たり1.1から5.0 モルのプロピレンオキシドを50~70℃で2~5時間反応させることを特徴とする上記の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの製造法を提供するものである。

【0007】本発明に使用するセルロースは、通常化学反応に用いられる木材パルプ、リントーなどいずれでもよい。また、セルロースは反応に先立ちハンマーミル等により解砕したものを使用することが好ましい。

【0008】本発明においては、まずセルロースを第3級ブチルアルコールと水とからなる混合媒体中でアルカリを作用させてアルカリセルロースを生成させる（マーセル化）が、使用する混合媒体の組成が第3級ブチルアルコールの第3級ブチルアルコールと水との合計に対する割合が85から92%の範囲のものが好ましい。この混合媒体をセルロース重量に対し10から20重量倍使用する。

【0009】アルカリとしては、カセイソーダ、水酸化カリウム、水酸化リチウムなど、各種のアルカリが使用できるが、工業的にはカセイソーダの使用が望ましい。アルカリの濃度は、本発明においては極めて重要である。本発明に係る低置換度HPCを得るためには、アルカリはセルロースの無水グルコース単位あたり0.8 モル以上を必要とし、目的とするヒドロキシプロピル置換度 0.2~0.9 の範囲においては、アルカリは反応に使用するセルロースの無水グルコース単位あたり1.5 モル以下を使用すれば十分である。すなわち、アルカリの量がセルロースの無水グルコース単位あたり0.8 モル以下だと本発明の効果が得られず、一方、1.5 モル以上だと、効

果は変わらないが、中和時に多量の塩を生じて、洗浄に労力が掛り、不経済である。なお、好ましいアルカリの使用量はセルロースの無水グルコース単位あたり 1.0～1.4 モルである。また、マーセル化は10から15℃で1から4時間行うことが望ましい。

【0010】次いで、上記のようにして得られたアルカリセルロースにプロピレンオキシドを反応させる。本発明に使用するプロピレンオキシドは、セルロースの無水グルコース単位あたり 1.1から5.0 モルである。また、反応はヒドロキシプロピル置換度を 0.2～0.9 とするために、50から75℃で2から5時間行うことが必要である。反応時間が2時間未満であると低置換度HPCの十分な置換度が得られず、アルカリ水溶液に対する溶解性が悪くなる。

【0011】反応終了後は、カセイソーダを無機酸で中和し、アセトン水溶液又は水で生成物を洗浄することが必要である。乾燥は105℃で数時間行えば十分である。

【0012】この様にして得られた低置換度HPCは、無水グルコース単位当たり0.2～0.9モルのヒドロキシプロピル基を有し、極めて良好な塗膜形成能、塗膜強度、錠剤の崩壊性を有する。先に述べた特公昭57-59857号には、ヒドロキシプロピル基の数がグルコース単位当たり0.05～0.4のHPCが良好との記載がある。その理由として、0.05以下だとアルカリ水溶液への溶解性が悪くなり、一方、0.4以上だと水への溶解性が増すため、崩壊剤としての機能が損なわれる旨の記載がある。しかしながら、本発明者等の得た低置換度HPCは、ヒドロキシプロピル基置換度が0.4以上であっても、水への溶解性は増さず、一方、アルカリ水溶液にはほぼ完全に溶解するという現象が見られた。これは、本発明の製造法に起因する置換基の分布に関係しているものと考えられる。すなわち、本発明の製造法においてはアルカリの濃度が濃いため、グルコースの6位の水酸基が選択的に反応し、その結果として、溶解性の違いが現れるものと推定される。

【0013】

【実施例】以下に、実施例で本発明の説明をするが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0014】実施例1

カッティングミルにて粉碎したリンター20重量部をセパラルフラスコにとり、t-ブチルアルコール 268重量

部と水20重量部を加えてスラリーとなした後、無水グルコース単位当たり1.2モルのカセイソーダを水12重量部に溶解したカセイソーダ水溶液を添加し、攪拌しながら1時間マーセル化を行った。このときt-ブチルアルコールと水との合計に対するt-ブチルアルコールの割合は89%であった。マーセル化の後、プロピレンオキシドを無水グルコース単位あたり5モル添加し、70℃で3時間反応を行った。反応後冷却し、硝酸で中和した後、脱液し、70重量%アセトン水溶液400重量部で4回洗浄した。洗浄後、105℃で乾燥した。

【0015】このようにして得られた低置換度HPCの性状を表1に示す。尚、低置換度HPCの性状である(1)ヒドロキシプロピル置換度(MS)、(2)水溶液粘度及び(3)水溶液透明度の測定方法は次の通りである。

(1) 置換度：三酸化クロムを用いてヒドロキシプロピル基を酸化分解するか、ヨウ化水素酸を用いてヒドロキシプロピル基を遊離、ヨウ化し、これらの分解生成物を定量することにより測定。

(2) 水溶液粘度：8%水酸化ナトリウム水溶液に試料を2%の濃度で溶解させ、25℃でB型粘度計を用いて測定。以下、表中では単に粘度と表記する。

(3) 水溶液透明度：高さ350mm、内径25mm、厚さ2mmのガラス製円筒の底に厚さ2mmの良質ガラス板を密着させたものを外管とし、高さ300mm、内径15mm、厚さ2mmのガラス製円筒の底に厚さ2mmの良質ガラス板を密着させたものを内管とし、その外管に試液を入れ、これを巾1mm、間隔1mmの15本の平行線を黒く書いた白紙の上に置き、内管を上下してその上部から透視する時、線が判別できなくなるときの内管の下端までの高さを測定する。この操作を3回繰り返して得た平均値をmm単位で表す。なお、表中では単に透明度と表記する。

【0016】実施例2及び比較例1

ヒドロキシプロピル化時間を下記の表1に示すようにした他は実施例1と全く同様にして低置換度HPCの製造を行った。得られた低置換度HPCの性状を実施例1の結果と併せて表1に示すが、ヒドロキシプロピル化を1時間で行った比較例1では十分な置換度が得られず、アルカリ水溶液の透明度は非常に悪かった。

【0017】

【表1】

	反応時間 * (hr.)	加ピレンオキシド 仕込み量 (mol/無水グルコース 単位)	置換度	2%水溶液 の粘度	透明度 (mm)
実施例 1	3	5	0.62	2680 cP	350
実施例 2	2	5	0.31	3360 cP	350
比較例 1	1	5	0.16	1380 cP	95

***反応時間 ; ヒドロキシプロピル化反応の時間**

【0018】実施例3～5及び比較例2
ヒドロキシプロピル化反応を60℃で1時間行った後、70℃に昇温し、その反応時間を下記の表2に示すように変化させた他は実施例1と全く同様にして低置換度HPCの製造を行った。得られた低置換度HPCの性状を表2

に示すが、比較例2のように60℃で1時間反応を行ったのみでは十分な置換度が得られず、生成物はアルカリ水溶液にほとんど溶解しなかった。

【0019】

【表2】

	70℃反応 時 間	加ピレンオキシド 仕込み量 (mol/無水グルコース 単位)	置換度	2%水溶液 の粘度	透明度 (mm)
比較例 2	0 時間	5	0.06	70 cP	27
実施例 3	1 時間	5	0.23	2180 cP	100
実施例 4	2 時間	5	0.47	2900 cP	192
実施例 5	3 時間	5	0.72	5000 cP	300

【0020】実施例6～8及び比較例3
ヒドロキシプロピル化反応時、プロピレンオキシドの仕込み量を下記の表3に示すようにし、反応を60℃で1時間、次いで70℃で2時間行った他は実施例1と全く同様にして低置換度HPCの製造を行った。得られた低置換度HPCの性状を表3に示すが、比較例3のようにプロ

ピレンオキシドの仕込み量を無水グルコース単位当り1モルで反応を行うと十分な置換度が得られず、生成物はアルカリ水溶液にほとんど溶解しなかった。

【0021】

【表3】

	反応温度 と時間 * (℃×hr.)	加ピレンオキシド 仕込み量 (mol/無水グルコース 単位)	置換度	2%水溶液 の粘度 (cP)	透明度 (mm)
比較例 3	60℃×1 hr 70℃×2 hr	1.0	0.08	80	23
実施例 6	60℃×1 hr 70℃×2 hr	1.5	0.21	1200	150
実施例 7	60℃×1 hr 70℃×2 hr	3.0	0.31	1390	160
実施例 8	60℃×1 hr 70℃×2 hr	5.0	0.47	2900	190

***反応温度と時間 ; ヒドロキシプロピル化反応の温度と時間**

【0022】比較例4

カセイソーダの仕込量を無水グルコース単位当たり0.75モルとした他は実施例1と全く同様にして低置換度HPCの製造を行った。得られた低置換度HPCの置換度は0.14で十分な置換度ではないため、生成物はアルカリ水溶液にほとんど溶解しなかった。

【0023】比較例5

カセイソーダの仕込量を無水グルコース単位当たり1.8モルとした他は実施例1と全く同様にして低置換度HPCの製造を行った。得られた低置換度HPCの置換度は0.18で十分な置換度ではないため、生成物はアルカリ水溶液にほとんど溶解しなかった。

【0024】比較例6

第3級ブチルアルコールと水の合計に対する第3級ブチルアルコールの割合を80%にした他は実施例1と全く同様にして低置換度HPCの製造を行った。得られた低置換度HPCの置換度は0.07で十分な置換度ではないため、生成物はアルカリ水溶液にほとんど溶解しなかった。

【0025】比較例7

反応媒体を第3級ブチルアルコールのみとし、水を全く添加しなかった他は実施例1と全く同様にして低置換度

HPCの製造を行った。得られた低置換度HPCの置換度は0.04で十分な置換度ではないため、生成物はアルカリ水溶液にほとんど溶解しなかった。

【0026】実施例9, 10

実施例3, 4で得られた本発明の低置換度HPCの水への溶解性を比較した。その結果を表4に示す。

【0027】

【表4】

		HPC	置換度	水可溶分
実施例	9	実施例3	0.23	4.4 %
	10	実施例4	0.47	6.1 %

【0028】比較例8

市販の低置換度HPC（信越化学工業（株）製L-HPC、グレードLH21）について、実施例1と同様の方法で置換度、水溶液粘度、水溶液透明度及び水への溶解性を測定した。その結果を実施例3, 4の低置換度HPCの結果と共に表5に示す。

【0029】

【表5】

	置換度	2%水溶液の粘度	透明度 (mm)	水可溶分 (%)
比較例8 (LH 21)	0.35	35 cP	38	2.0
実施例3	0.23	2180 cP	100	4.4
実施例4	0.47	2900 cP	192	6.1

【0030】表5から、本発明により得られた低置換度HPCは市販の低置換度HPCに比べてその置換度が低いものでも水可溶分は市販の低置換度HPCよりもやや高く、アルカリ水溶液への溶解性については非常に優れていることがわかる。

【0031】実施例11及び比較例9, 10

上記実施例3, 比較例2及び比較例8に示した低置換度HPCを8%水酸化ナトリウム水溶液にその濃度が7%になるように溶解し、温度0℃になるまで冷却放置した

後、ガラス板上にキャストし、これを20%硫酸アンモニウム水溶液中で凝固し、塩を水洗により除去し、70℃で乾燥を行いフィルムを作製した。得られたフィルムの膜厚、外観、透明性を評価した。フィルムの膜厚はマイクロゲージにより測定した。またフィルムの外観、透明性の評価の◎は良好、△は普通、×は不良を意味する。結果を表6に示す。

【0032】

【表6】

	HPC	置換度	2%水溶液の粘度	膜厚 (mm)	フィルム外観	フィルム透明性
実施例11	実施例3	0.23	2180 cP	0.022	◎	◎、無色透明
比較例9	比較例2	0.06	70 cP	0.023	×	×、白濁
比較例10	LH 21	0.35	35 cP	0.023	△	×、黄濁

【0033】表6より、本発明の低置換度HPCからなるフィルムは比較例のフィルムに比べ透明性及び均一性

が優れていることがわかる。

【0034】実施例12及び比較例11, 12

上記実施例3, 比較例2及び比較例8に示した低置換度HPCを崩壊剤として用いて錠剤を製造し、打錠試験を行なった。錠剤の組成及び製剤条件は以下に示す通りである。

(1) 錠剤の組成

- ・崩壊剤（低置換度HPC） 3重量部
- ・乳糖 17重量部
- ・アビセルPH101 23重量部
- ・タルク 2重量部
- ・アスピリン 55重量部

合計 100重量部

(2) 製剤条件

- ・打錠機：菊水製作所製、クリーンプレスコレクト19
 - ・成型条件：錠径8mmφ、錠剤厚み2mm、重量250mg
- また、錠剤物性は以下の方法で測定した。結果を表7に示す。

- ・硬度：サンモント硬度計を使用

- ・崩壊性：日本薬局方の試験法に準拠し、試験液は水(22±1℃)を使用した。

【0035】

【表7】

	HPC	置換度	2%水溶液 の粘度	硬度 (kg)	崩壊性 (秒)
実施例12	実施例3	0.23	2180 cP	14.0	57
比較例11	比較例2	0.06	70 cP	9.7	66
比較例12	LH21	0.35	35 cP	11.5	65

【0036】表7より、実施例12の錠剤は比較例11及び比較例12の錠剤と比べて、崩壊性と硬度が優れているこ

とがわかる。